早期ヒト試験の医薬品開発における役割

田 中 眞
Makoto TANAKA

医薬品開発において最初に実施されるヒト試験から得られるデータ, 特に体内動態に関するデータはその後の開発の成否を占う上で極めて重要な意味を持つ。実際,

英国における調査の結果から、1964-1985年の間にヒト試験が実施された319の新薬候補品のうち、1985の年末までに実に62%の化合物の開発が中止されており、その約4割がヒトにおける体内動態上の問題が原因であった¹⁾。Caldwell は新薬開発の成功確率を高めるため、体内動態上の欠点 (Pharmacokinetic defects) を早期に評価するための探索的な色彩の強い Phase I 試験である Predevelopment Phase の導入を提唱している²⁾。

現在、日米欧で Phase I 試験移行時に要求されるデータおよび手続きには相違があり、日本においては欧米に比較してより詳細なデータが必要とされる傾向がある。また、欧米を比較した場合、英国では政府が Phase I 試験に関与せず倫理委員会の判断に委ねられているのに対して、米国では FDA に Investigational New Drug (IND) 申請を必要とするため、ヒト試験への移行に英国よりも3-4 ヶ月長い期間が必要である³⁾。このような理由のため英国やオランダなどの欧州各国が Phase I 試験の場として台頭し、1990-1994年の間では米国で実施されるべき Phase I 試験のうち約6割が欧州各国へ流失している^{3,4)}。昨年、米国は新薬開発の競争力回復のため複数の開発候補品の中から有望な化合物を選抜するための単回投与 Phase I 試験 (ヒトによるスクリーニング試験) を公認し、これを急性毒性試験 (2種類の動物を用いて24時間の試験期間中に単回あるいは反復投与後2週間観察し、体内動態の検討および病理組織学的検査を実施する) のみで実施することも可能のように規制を変更した⁵⁻⁷⁾。これにより米国では探索的な Phase I 試験を早期に実施し、その結果を探索研究ヘフィードバックし、さらに成功確率の高い化合物を選択することが可能な状況にあるものと考えられる。また経口剤として開発される薬物についても、単回投与であればごく限られた非臨床試験で静脈内投与時の体内動態の検討が可能であり、絶対的なバイオアベイラビリティや個体差の原因等の新薬開発上の意志決定に重要な情報を早期に得ることができるものと期待される⁸⁾。

現在、ICH で臨床試験実施のための非臨床試験のタイミングについて議論されているが未だ最終的な合意には至っていない。現状では日本と欧米の新薬開発の環境には大きな差があり、新薬開発競争の激化およびグローバル化に伴い日本における臨床試験の空洞化が強く懸念される。空洞化は研究の機会のみならず雇用の喪失を招き、また、患者にとっては画期的新薬の恩恵に早期に与えられない可能性を意味する。我国においても、早期ヒト試験に関して倫理性および科学性の両面から産、官、

学、医師および患者の立場より早急に議論を深める必要があるものと思われる。

文 献

- 1) Prentis, R. A., *et al.*: Pharmaceutical innovation by the seven UK-owned pharmaceutical companies (1964-1985). *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **25**: 387-396 (1988).
- 2) Caldwell, J.: The importance of drug metabolism studies for efficient drug discovery and development. *薬物動態*, **11**: 119-125 (1996).
- 3) Luderer, J., *et al.*: Clinical pharmacology and first-time-in-man studies: The FDA levels the playing field. *J. Clin. Pharmacol.*, **36**: 187-188 (1996).
- 4) Wechsler, J.: Stopping the early trial exodus. *Appl. Clin. Trials*, June: 18-28 (1996).
- 5) Monro, A., *et al.*: Are single-dose toxicology studies in animals adequate to support single doses of a new drug in humans? *Clin. Pharmacol. Ther.*, **59**: 258-264 (1996).
- 6) Choudary, J., *et al.*: Response to Monro and Mehta proposal for use of single-dose toxicology studies to support single-dose studies of new drugs in humans. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **59**: 265-267 (1996).
- 7) Federal Register, **61**: 43934-43935 (August 26, 1996).
- 8) Colburn, W. A.: Toxicology evaluation and single intravenous dose studies in human subjects. *J. Clin. Pharmacol.*, **37**: 4-6 (1997).

(第一製薬㈱ 代謝分析研究所 主任研究員)